

DOIT-ON ENCORE RECOMMANDER LE VACCIN BCG ?

G. COLLETTE (1), M. BOURHABA (2), M. MOUTSCHEN (3)

RÉSUMÉ : Le BCG a fait la preuve de son efficacité pour protéger les jeunes enfants principalement des formes extrapulmonaires de la tuberculose. Toutefois, l'immunité qu'il confère disparaît chez l'adulte et ne peut être réactivée par des injections de rappel. Les effets secondaires du vaccin sont rares, mais potentiellement sévères (infections vaccinales disséminées) et elles justifient que le BCG ne soit plus systématiquement administré dans les pays d'Europe de l'Ouest où l'incidence des formes méningées pédiatriques est très faible. Le vaccin reste indiqué chez les enfants vivant dans les pays à forte prévalence ainsi que chez des enfants résidents en Belgique qui quittent pour aller vivre dans ces pays.

MOTS CLÉS : *Vaccin contre la tuberculose - Vaccin BCG - Recommandation vaccin BCG*

INTRODUCTION

Le BCG est un vaccin vivant produit par Calmette et Guérin dès 1908 à partir d'une souche de *Mycobacterium bovis* dont la virulence fut atténuée par 13 ans de culture et 230 repiquages successifs. Les premiers essais du BCG furent menés en France et en Belgique de 1921 à 1927 et montrèrent d'emblée que ce vaccin conférait un haut niveau de protection de l'enfant contre la tuberculose. Malgré la catastrophe de Lübeck où un lot de vaccins contaminés par *Mycobacterium tuberculosis*, entraîna une contamination fatale à 77 enfants, le BCG est massivement proposé à tous les enfants européens, dès l'immédiate après-guerre. Pour faire face au besoin croissant de vaccin, la souche initiale est distribuée à plusieurs laboratoires européens. Il existe donc à l'heure actuelle, plusieurs souches distinctes par leur composition génétique et antigénique (1).

En France, la souche «Mérieux», injectable par multipuncture (Monovax®) était la seule disponible jusqu'en 2005. Depuis peu, elle a été remplacée par la souche danoise «Copenhague» (Danish 1331) provenant du Statens Serum Institut (SSI). Cette dernière est injectable par voie intradermique.

L'OMS considère la Belgique comme un pays en voie d'éradication de la tuberculose : le BCG n'y est pas remboursé par l'INAMI, car il n'est plus enregistré. Le patient peut toutefois se le procurer en pharmacie sur base d'une ordonnance médicale; le pharmacien commandera alors le vaccin à l'étranger. La vaccination effec-

SHOULD THE BCG VACCINE STILL BE RECOMMENDED ?

SUMMARY : The BCG vaccine has demonstrated its efficacy to protect young children from severe extrapulmonary forms of tuberculosis. Nevertheless, the immunity induced by the vaccine disappears in adults and cannot be boosted by readministration of BCG. Adverse effects of BCG are rare, but potentially dangerous (i.e. disseminated vaccinal infections) and they justify the fact that BCG should not be administered anymore in Western European countries where the incidence of pediatric tuberculous meningitis is very low. The vaccine is still recommended for children living in countries with high tuberculosis prevalence and for resident children leaving Belgium for these countries.

KEYWORDS : *Tuberculosis vaccines - BCG vaccine - Guidelines*

tuée dans un dispensaire du FARES (Fonds des Affections Respiratoires; www.fares.be) ou du VRGT (Vlaamse Vereniging voor Respiratoire Gezondheidszorg en Tuberculosebestrijding; www.vrgt.be/index.htm) est gratuite.

À l'heure actuelle, l'OMS recommande que tous les enfants soient immunisés aussitôt que possible après la naissance dans les pays où existe un risque élevé de tuberculose. On estime que plus de trois milliards de personnes ont reçu le BCG, ce qui en fait le vaccin le plus largement administré dans le monde.

Malgré cette utilisation très large, des controverses persistent quant à l'efficacité du vaccin, à ses effets secondaires, et à son impact sur la réponse à la tuberculine en tant que test diagnostique. Un large consensus s'établit toutefois pour confirmer l'effet protecteur du BCG contre les manifestations précoces de la tuberculose chez l'enfant. Deux méta-analyses montrent en effet un niveau de protection évalué entre 64 et 86% contre les tuberculoses méningées et miliaires de l'enfant (2, 3). Ces méta-analyses montrent en outre que la protection conférée par le BCG est légèrement supérieure chez le nourrisson que chez l'enfant et qu'elle est plus marquée pour les formes extrapulmonaires que pour les formes pulmonaires. Puisqu'il protège donc essentiellement contre des formes non bacillifères de tuberculose, on considère généralement que le BCG n'a pas d'impact sur la circulation du bacille tuberculeux, et ne contribue que peu à l'immunité de groupe (herd immunity). Des données récentes suggèrent toutefois que le BCG pourrait réduire le risque d'infection asymptomatique chez des enfants exposés à un patient bacillifère au sein de leur famille. En utilisant comme marqueur d'infection des tests immunologiques spécifiques, Soysal et al. ont constaté que les enfants non vaccinés exposés à un contact de patients infectés développent une

(1) Médecin Généraliste, Assistant, Département de Médecine Générale, Université de Liège.

(2) Etudiante en Médecine, ULg.

(3) Chargé de Cours, Service des Maladies Infectieuses et Médecine Interne Générale, CHU Sart Tilman, Liège.

sécrétion de cytokines en réponse aux antigènes mycobactériens moindre que les enfants vaccinés. Ces données suggèrent que le BCG protège aussi contre l'infection tuberculeuse et pourraient amener à reconsidérer l'impact de la vaccination par le BCG sur l'immunité de groupe (4). Il convient aussi de noter que le BCG a un pouvoir protecteur vis-à-vis de certaines infections dues à des mycobactéries atypiques de l'environnement, telles les bactéries du groupe *M. avium* intracellulare, responsables essentiellement d'adénites; en Suède, l'incidence de ces infections est passée de 0,15 à 25 pour 100.000 enfants de moins de 5 ans après l'interruption de la vaccination (5). Une des limitations évidentes du BCG est son incapacité à protéger l'adulte. La protection conférée par le BCG est en effet limitée à 10 ou 20 ans et les rappels par le même vaccin sont totalement inefficaces à restaurer une protection suffisante. Les mécanismes immunologiques responsables de cette absence d'effet de rappel sont toujours débattus (6). La première hypothèse postule que l'interaction continue avec les mycobactéries non tuberculeuses de l'environnement confère une immunité anti-tuberculeuse de base chez les enfants âgés et les adultes et que le BCG ne peut intrinsèquement rien ajouter à ce niveau d'immunité. La seconde hypothèse fait également intervenir les mycobactéries de l'environnement, mais postule que l'immunité dirigée contre ces dernières, inhibe la réplication du bacille de Calmette Guérin, empêchant ainsi son effet vaccinal contre le *Mycobacterium tuberculosis*. Quoi qu'il en soit, de nouveaux schémas vaccinaux sont à l'étude, incluant le BCG comme première injection et des rappels sous-unitaires ou recombinants.

Les effets secondaires du vaccin sont avant tout locaux : pustule au site d'injection, fistulisation et chéloïdes inesthétiques (7). On note moins fréquemment des adénites, pouvant parfois persister jusqu'à trois mois après la vaccination (entre 0,1 et 5% des cas selon les séries). L'infection locale ou généralisée par la souche vaccinale («bécégite») est une complication grave, survenant dans un tiers des cas chez des enfants présentant un déficit immunitaire combiné sévère primaire (SCID). Le SCID est une maladie rare, (un cas pour 75.000 à 100.000 naissances vivantes), caractérisée par des anomalies profondes de l'évolution et de la fonction des lymphocytes T et B et des cellules NK (8).

Le nombre total de bécégites disséminés, a été estimé à une douzaine par an en France, à l'époque où une primo-vaccination systématique de tous les enfants et une revaccination des sujets tuberculino-négatifs étaient obligatoires (9).

Les contre-indications du BCG sont limitées : certaines sont temporaires, (dermatoses en évolution), d'autres définitives, (déficits immunitaires congénitaux ou acquis). Dans les pays à faible prévalence de tuberculose, la présence d'une infection à VIH est une contre-indication à la vaccination. Par contre, pour les pays à forte prévalence, l'OMS recommande la vaccination des enfants infectés par le VIH et asymptomatiques.

Une étude des politiques de vaccination contre le BCG en vigueur en Europe a été publiée en 1998 (10). En ce qui concerne les politiques de primo-vaccination BCG, la plupart des pays d'Europe de l'Ouest, à part le Portugal, ont abandonné la vaccination généralisée à la naissance. Certains pays comme l'Irlande ou l'Espagne la pratiquent seulement dans certaines régions. La Finlande et la Grèce ont maintenu une vaccination généralisée des enfants entre la naissance et 6 ans. Quant au Royaume-Uni et à la Norvège, ils ont maintenu une politique de vaccination généralisée destinée aux enfants âgés de 12 à 14 ans. L'Allemagne a, en 2000, interrompu la vaccination BCG pour tous les enfants, y compris les enfants à risque. De même, la plupart des pays d'Europe de l'Ouest ont abandonné la politique de revaccination. C'est notamment le cas en France, où un décret récent du 11 octobre 2004 de la Direction Générale de la Santé, a supprimé l'obligation de la revaccination par le BCG, ainsi que les tests tuberculiniques de contrôles systématiques qui étaient associés à cette obligation. Par contre, elle maintient la primo-vaccination systématique pour les enfants de moins de 6 ans admis en collectivité.

En Belgique, la vaccination n'est pas réalisée de façon systématique. Le risque infectieux étant inférieur à 0,03% par an, elle n'est indiquée ou à envisager que dans les rares situations suivantes (et pour autant qu'il n'existe pas de contre-indication et que l'intradermo soit négative):

- les enfants d'allochtones, originaires de pays à haute prévalence tuberculeuse qui retournent définitivement ou fréquemment dans leur pays d'origine.
- les coopérants, surtout s'ils travaillent dans le secteur de la santé, et les jeunes enfants qui se rendent plusieurs mois dans un pays à haute prévalence tuberculeuse et qui entrent en contact étroit avec la population indigène. Pour les autres coopérants et les touristes aventureux, un suivi (avant et après le séjour) au moyen du test tuberculinique est conseillé (intradermo-réaction tous les 1 ou 2 ans ou quelques mois après le retour en Belgique).
- éventuellement, le personnel d'institutions de soins, où sont régulièrement admis des patients

présentant une tuberculose pulmonaire à bacilles tuberculeux multirésistants.

FAUT-IL MODIFIER CETTE POLITIQUE ?

Comme on l'a vu plus haut, l'effet bénéfique du BCG porte principalement sur la tuberculose de l'enfant et ne protège pas ou peu les adultes. Il est donc peu vraisemblable que le vaccin puisse significativement contribuer à l'éradication de l'infection. L'UICMR (Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires) a défini en 1993 des recommandations et des critères précis auxquels un pays doit se référer pour envisager une modification de sa politique vaccinale par le BCG (11). Le préalable indispensable est de disposer d'un programme de lutte antituberculeuse opérationnel et d'une information exacte sur l'évolution de la tuberculose dans le pays sur les 5 dernières années. Le pays doit répondre à l'un des trois critères suivants :

- un taux d'incidence annuel moyen des cas de tuberculose pulmonaire à expectoration bacillifère inférieur à 5/100.000;
- un taux d'incidence annuel des cas de méningites tuberculeuses des enfants de moins de 5 ans inférieur à 1/10 millions d'habitants;
- un risque annuel de tuberculose inférieur à 10/100.000.

Il n'y a eu aucun cas de méningite tuberculeuse en Belgique dans le courant de l'année 2002 selon le rapport de la FARES de 2003 (12). L'incidence des cas à expectoration bacillifère positive, était de l'ordre de 8/100.000 dans ce même rapport. Quant à l'incidence annuelle de tuberculose (toutes formes confondues), elle était de 10.9/100.000 en 2003. L'incidence très faible des méningites tuberculeuses ainsi que les deux autres indicateurs ne plaident certainement pas pour le changement de la politique vaccinale par le BCG en Belgique.

CONCLUSION

Le BCG doit être administré tôt dans la vie pour conférer une immunité, notamment contre les formes extrapulmonaires de la tuberculose. Cette immunité ne se maintient malheureusement pas longtemps et ne permet pas de diminuer l'incidence de l'infection de l'adulte. Pour des raisons inhérentes à l'immunité anti-mycobactériennes, des rappels de BCG plus tard dans la vie sont vraisemblablement inefficaces. Au vu du très faible nombre de méningites tuberculeuses pédiatriques dans notre pays (0 cas en 2002) qui ne compense plus les effets secondaires potentiels du vaccin, il paraît raisonnable

de ne pas étendre les indications actuelles (par ailleurs très limitées) à d'autres types de patients. Le développement de nouveaux vaccins antituberculeux qui seraient administrés seuls ou comme rappels du BCG reste toutefois un enjeu majeur dans la lutte contre cette infection.

BIBLIOGRAPHIE

1. Oettinger T, Jorgensen M, Ladefoged A, et al.— Development of the Mycobacterium bovis BCG vaccine : review of the historical and biochemical evidence for a genealogical tree. *Tuber Lung Dis*, 1999, **79**, 243-250.
2. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, et al.— Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis : Meta-analysis of the published literature. *Jama*, 1994, **271**, 698-702.
3. Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, et al.— The efficacy of bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis : meta-analyses of the published literature. *Pediatrics*, 1995, **96**, 29-35.
4. Soysal A, Millington KA, Bakir M, et al.— Effect of BCG vaccination on risk of Mycobacterium tuberculosis infection in children with household tuberculosis contact : a prospective community-based study. *Lancet*, 2005, **366**, 1443-1451.
5. Katila ML, Brander E, Backman A.— Neonatal BCG vaccination and mycobacterial cervical adenitis in childhood. *Tubercle*, 1987, **68**, 291-296.
6. Andersen P, Doherty TM.— The success and failure of BCG : implications for a novel tuberculosis vaccine. *Nat Rev Microbiol*, 2005, **3**, 656-662.
7. Bellet JS, Prose NS.— Skin complications of Bacillus Calmette-Guerin immunization. *Curr Opin Infect Dis*, 2005, **18**, 97-100.
8. Abramowsky C, Gonzalez B, Sorensen R.— Disseminated bacillus Calmette-Guerin infections in patients with primary immunodeficiencies. *Am J Clin Pathol*, 1993, **100**, 52-56.
9. Barrault Y, Declut B, Lévy-Bruhl D, Schwoebel V.— Impact épidémiologique d'une politique de vaccination par le BCG en France. Institut National Veille Sanitaire, 2001, 5.
10. Trnka L, Dankova D, Zitova J et al.— Survey of BCG vaccination policy in Europe : 1994-1996. *Bull World Health Organ*, 1998, **76**, 85-91.
11. No authors listed — 28th World Conference of IUATLD (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease)/UICMR: discussion. *Tuber Lung Dis*, 1994, **75** Suppl 1, 1-147.
12. Wanlin A, Aerts A.— Registre belge de la tuberculose 2003. FARES, Bruxelles, 2005, 7.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr G. Collette, Département de Médecine Générale, Université de Liège, CHU Sart-Tilman, B23, 4000 LIEGE.
E-mail : gcollette@ulg.ac.be